EXTRAVASATION NON-CYTOSTATIQUE

Définition

L'extravasation est une injection inappropriée ou non intentionnelle de médicaments dans les espaces péri-vasculaires ou sous-cutanés plutôt que dans le compartiment vasculaire cible. Le présent document traite des extravasations d'agents **non cytostatiques**. Pour les extravasations d'agents cytostatiques, se référer à :

http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/extravasation.pdf

Classification des médicaments selon toxicité après extravasation

Le type et l'étendue des dégâts aux tissus dépendent des propriétés de la molécule, des excipients, de la quantité et de la concentration de la solution extravasée.

Non irritant

Substance qui ne provoque pas d'inflammation ni de dégâts au site d'administration.

Irritant

Substance qui peut produire une douleur au site d'injection, une sensation de brûlure et/ou des signes locaux d'inflammation voire des phlébites mais ne donnent pas lieu à des nécroses rapides.

Après une extravasation d'un produit **irritant**, il faudrait en général contrôler le site **une fois par jour**. Toutefois, selon le site atteint, la vulnérabilité du patient ou le type de produit irritant (ex. amines avec effet vasoconstricteur ➔ risque de nécrose), il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles.
En l'absence de complications (ulcère, nécrose, atteinte de structures profondes) et en cas d'évolution favorable dans les 10 jours, il n'est pas nécessaire de maintenir la surveillance ou les traitements.

Vésicant

Un agent vésicant peut entraîner une irritation intravasculaire, une ulcération et une nécrose lors d'extravasation.
Un débridement, une greffe de peau et une amputation peuvent s'avérer nécessaire dans les cas extrêmes.

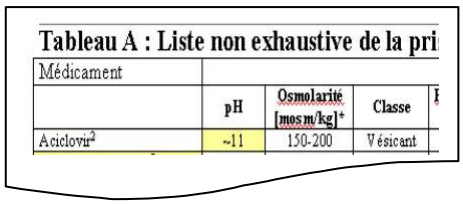
Après une extravasation d'un produit **vésicant**, il faudrait contrôler le site **toutes les 4 heures pendant 24 heures** et par la suite 1 fois par jour.
De plus, il est important de contrôler d'autres paramètres que l'aspect visuel, comme la fonctionnalité des articulations et la sensibilité neurologique, puisque des nécroses sous-cutanées étendues peuvent survenir sans apparition d'un érythème.
Pour les produits vésicants, il est également nécessaire de consulter un chirurgien plasticien dans les 72 heures post-extravasation pour s'assurer que des structures sensibles (tendons, muscles, etc.) n'ont pas été touchées.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Mesures non-spécifiques lors d'une extravasation

Le tableau 1, décrit la marche à suivre pour la prise en charge des extravasations de médicaments non-cytostatiques. Cette marche à suivre doit être **mise en place** idéalement **dans les 10 minutes** suivant l'extravasation.

Marche à suivre lors d'extravasation

Etapes		Description	Non-irritant	Irritant	Vésicant
Procédure urgente générale	**A**	Stopper l'injection/perfusion immédiatement et demander de l'aide	✓	✓	✓
	B	Noter l'heure, marquer la zone d'extravasation avec un stylo pour la peau (si possible photo) et prévenir le médecin.	✓	✓	✓
	C	Retirer la seringue / la tubulure en laissant en place l'aiguille / venflon et aspirer autant que possible le liquide extravasé avec une seringue de 5mL. Déterminer la classe du médicament extravasé : (**Non-irritant / Irritant / Vésicant**) Ne pas appliquer de pression sur la zone	✓	✓	✓
	D	Retirer lentement la voie veineuse tout en aspirant (3-5 mL de sang)	✓	✓	✓
	E	Si des cloques apparaissent : aspirer avec une seringue de 1mL munie d'une canule sous-cutanée	-	✓	✓
	F	Elever le membre et l'immobiliser	✓	✓	✓
Procédure spécifique	**G**	Commencer les **mesures spécifiques** (non-pharmacologique/pharmacologique) **appropriées à la substance extravasée** (voir tableau A en fin de document) 	-	✓	✓
Documentation, suivi et monitoring	**H**	Documenter l'extravasation (fiche incident + pharmacovigilance auprès de la pharmacologie clinique)	✓	✓	✓
	I	Informer le patient et ses proches	✓	✓	✓
	J	Contrôler régulièrement	✓	✓	✓
	K	Consulter un chirurgien plastique dans les 72 heures	-	-	✓

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Un produit extravasé passé inaperçu et entraînant des symptômes doit être pris en charge par la chirurgie plastique afin d'évaluer et/ou traiter d'éventuelles atteintes de structures fonctionnelles (tendons, muscles) et/ou fragiles (nerfs, vaisseaux).

Mesures spécifiques non-pharmacologiques

Compresses froides sèches

- Mécanisme d'action : Vasoconstriction.
  Démarcation de la zone d'extravasation en diminuant la diffusion du produit ainsi que son activité chimique rémanente.
- Mode d'emploi :

  Utiliser un cold/pack conservé au congélateur.

  (Le cold pack doit rester minimum 2 heures au congélateur avant d'être utilisé)

  Toujours entourer le cold pack, sorti du congélateur, d'un linge ou d'un gant de toilette. Ne jamais le mettre directement en contact avec la peau.

  Laisser en place 15 minutes et répéter 4 fois par jour, durant 24h.
- Attention !
  L'humidité combinée au froid peut causer des macérations (les compresses d'alcool ne devraient pas être utilisées)

Compresses chaudes sèches

- Mécanisme d'action : Vasodilatation
  Augmentation du flux sanguin ; ceci augmente la distribution et l'absorption au niveau des tissus touchés et diminue simultanément les concentrations locales de la substance extravasée.
- Attention !
  L'humidité combinée avec la chaleur peut mener à une macération et favoriser le développement de nécroses.
  Lors de la mise en place de la compresse, veiller à ne pas appliquer de pression sur la zone d'extravasation.
- Mode d'emploi :

  Utiliser un hot pack, immergé dans l'eau bouillante 5 minutes ou chauffé 20 secondes au micro-onde.

  Masser ensuite le hot pack avec la main pour répartir la chaleur.

  Toujours entourer le hot pack d'un linge ou d'un gant de toilette, ne jamais les mettre directement sur la peau.

  Laisser en place durant 30 minutes et répéter 4 fois par jour.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Mesures pharmacologiques

La littérature mentionne quelques traitements médicamenteux utilisés lors d'extravasation de produit non-cytostatique, mais seul le DMSO et la phentolamine semble avoir une réelle efficacité. Leur utilisation dans ce contexte est rare et se décide au cas par cas.

Phentolamine (Régitine - solution inj - 10 mg/mL)

- Mécanisme d'action :

  Réduction de la réponse vasoconstrictrice aux extravasations de vasopresseurs (adrénaline, noradrénaline, etc.) par un blocage simultané des récepteurs vasculaires alpha1 et alpha2 post-jonctionnels.
  Prévention de la nécrose cutanée et de l'escarrification en cas d'administration accidentelle intraveineuse ou d'extravasation de noradrénaline

  Antidote officiel des substances vasoconstrictrices.

- Mode d'emploi :
  Injecter 5-10 mg de Régitine, dans 10 mL de solution saline, en infiltrat sous-cutané dans la zone d'extravasation, dans les 12 h suivant l'incident.

Flush salin (NaCl 0.9%) (effectué uniquement par un chirurgien plasticien)

- Mécanisme d'action :

  Dilution/rinçage du médicament et diminution du risque de dégâts causés par un médicament extravasé.

Mesure invasive qui augmente le risque de cicatrices en effectuant les multiples incisions

- Mode d'emploi :
  Certains recommandent d'utiliser une canule d'aspiration en même temps que le flush salin (dilution très rapide) et d'autres recommandent d'effectuer de multiples incisions autour de la zone extravasée et de passer 500 mL de NaCl 0.9%.

Corticostéroïdes

- Mécanisme d'action **:** Effet anti-inflammatoire
- Mode d'emploi :

  4-8 mg de dexaméthasone ou 100 mg d'hydrocortisone par voie sous-cutanée. Application topique d'hydrocortisone.

Les extravasations sont rarement accompagnées d'un processus inflammatoire. Ainsi l'administration de corticostéroïde n'est souvent pas indiquée. De plus, les corticostéroïdes diminuent l'épaisseur de la peau.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Diméthylsulfoxyde (DMSO)

- Mécanisme d'action : Vasodilatation
  Pénétration dans les tissus et grande solubilisation des médicaments.
  Une forte concentration de DMSO augmente la perméabilité des tissus, ce qui accélère la distribution systémique du médicament extravasé.
  Effet anti-inflammatoire et capteur de radicaux libres.
- Remarques particulières :
  En combinaison avec des compresses réfrigérées, c'est un traitement particulièrement efficace avec les substances de la classe des vésicants.
  Donne l'odeur caractéristique de l'ail à l'haleine du patient. Légère brûlure et érythème au site de traitement, parfois une réaction de type urticaire.
- Mode d'emploi :
  Appliquer une solution de DMSO (80%) (n° art. 136391) toutes les 8 heures au moyen d'une gaze stérile sans appliquer de pression. Laisser à l'air ambiant (Ne pas couvrir). Continuer le traitement au minimum pendant 7 jours.

Hyaluronidase

Mécanisme d'action :

En dégradant l'acide hyaluronique naturellement présent dans les tissus, la diffusion du médicament extravasé serait plus rapide. Ceci augmenterait la perméabilité des tissus et l'absorption des fluides au travers des tissus.
Possible synergie avec la chaleur mais pas démontrée.

Il n'y a pas d'évidence dans la littérature de l'effet de ce produit, dès lors son utilisation n'est pas conseillée.

Pathogenèse : évolution de l'atteinte sans prise en charge[4]

➔ Sensation de brûlure et picotement, gonflement, occasionnellement érythèmes, éventuellement mobilité réduite du membre touché.
➔ Vasodilatation, augmentation de la douleur et de l'érythème, formation d'un œdème du tissu proximal au site d'extravasation qui peut durer plusieurs jours. Dans certains cas, la phase de l'œdème est suivie par un durcissement du site et d'une coloration brune.
➔ En quelques jours : possibilité de thrombose des capillaires, d'extravasation des érythrocytes, de nécrobiose du collagène sans vascularisation, d'une douleur qui perdure, d'érythème et/ou de durcissement du site.
➔ Plus tard : possibilité de sclérose de la blessure avec douleur et/ou atrophie de la peau avec ulcération. Si la réaction locale est particulièrement sévère, une nécrose peut toucher toutes les couches du derme. Les tendons et les structures neuro-vasculaires qui se trouvent spécialement sur le dos de la main ou les articulations peuvent devenir le siège d'une lésion ulcérée douloureuse.
➔ Dégâts permanents : possibilité de dystrophie, de perte de fonction ou rigidité d'une main. Dans certains cas une amputation a été inévitable.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Facteurs de risque

Facteurs de risques liés aux patients

1. Veines difficiles

- Veines fragiles/mobiles ou veines avec un diamètre étroit.
- Maladie généralisée
- Antériorités d'injections multiples, risque de spasme veineux.

2. Réduction du flux lymphatique et de la circulation veineuse

- Stase ou augmentation de la pression veineuse (insuffisance cardiaque droite).
- Après ablation de nœuds lymphatiques axillaires (cancer).
- Infiltration locale par une tumeur (cancer).
- Thrombophlébites.
- Syndrome de Raynaud.
- Vasospasme.

3. Age (habilité à communiquer réduite)

- Enfants.
- Patients gériatriques.

4. Autres facteurs

- Neuropathie par exemple d'origine diabétique.
- Perception de la douleur diminuée ayant une origine organique ou iatrogénique (traitement par alcaloïde de la vinca).
- Agitation du patient.

Facteurs de risques associés aux médicaments

- **Potentiel vésicant/irritant du principe actif et/ou des excipients** (p.ex. propylèneglycol : solubilisant irritant pouvant entraîner une nécrose).
- **Concentration du principe actif et/ou des excipients.**
- **Osmolarité/Osmolalité mOsm/L et mOsm/kg**

  Sérum physiologique humain 281-289 mOsm/L, dégât >600-900 mOsm/L[6,7]. (p.ex : La nutrition parentérale et les produits de contraste au Gadolinium sont hyperosmolaires.)
- **pH**

  pH physiologique humain 7.35-7.45, dégâts généralement si produit extravasé à pH < 4.1 ou >9.0[6,7].
- **Durée de l'exposition**.
- **Volume extravasé**.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Facteurs de risques liés au personnel soignant

1. Manque d'expérience

- Sélection d'un site non favorable à l'injection (dos de la main).
- Technique d'injection non optimale.
- Injections multiples.
- Immobilisation insuffisante du bras lors de l'injection.
- Non prise en compte des commentaires du patient sur les symptômes qui pourraient être les signes d'une extravasation.
- Sous-estimation des séquelles potentielles.

2. Manque d'information au patient

Il est important d'informer le patient sur chaque traitement qu'il reçoit et sur l'importance de rapporter une douleur au site d'administration ou toute autre anomalie.

3. Techniques d'administration

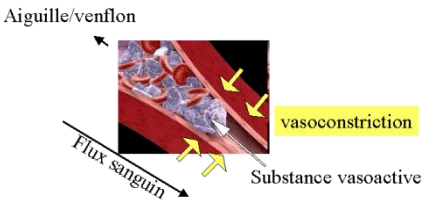
- Une chambre implantable (DAVI, etc.) peut se déloger voire se casser.
- Utilisation de pompes pour les injections par voie périphérique.
- Voie centrale, extravasation moins fréquente mais potentiellement plus dangereuse à cause des structures anatomiques environnantes vulnérables et aussi parce qu'une extravasation à ce niveau peut plus facilement passer inaperçue. Suivant la profondeur d'insertion et si le cathéter est tiré de quelques centimètres, il est possible que la lumière proximale du cathéter soit en dehors de la veine ce qui pourrait donner lieu à une extravasation.

Mécanisme physioiatrogénique

Les dégâts associés à l'extravasation peuvent être expliqués par des phénomènes de nature ischémique et des phénomènes de toxicité cellulaire directe.

Substances vasoactives

Une substance vasoconstrictrice peut entraîner une pression de retour dans la veine provoquant ainsi une fuite au niveau de l'insertion de l'aiguille/venflon (et par conséquent une extravasation).



Solutions concentrées d'électrolytes

De forte concentration d'électrolytes peuvent causer une dépolarisation des cellules avec contraction prolongée de la musculature lisse pré- et post-capillaire entraînant ainsi une ischémie et des dégâts tissulaires.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Solutions hyperosmolaires

L'équilibre entre les fluides intracellulaire et extracellulaire est perturbé, ce qui entraîne une perturbation du tonus cellulaire. Afin de compenser ce phénomène, le liquide va passer du compartiment intracellulaire au compartiment extracellulaire . La résultante de ce mécanisme est la formation d'un œdème, puis par compression, d'une ischémie avec nécrose tissulaire (syndrome compartimental ou des loges).

Compression mécanique

L'extravasation d'un liquide en grande quantité dans les tissus sous-cutanés (par exemple lors d'une perfusion via une pompe mécanique) augmente la pression intra-tissulaire et le risque d'ischémie par compression. L'augmentation de la quantité extravasée accroît la pression intra-tissulaire, comprime les veines et dans certains cas même les artères donnant ainsi lieu à une nécrose des tissus par ischémie.

Solutions acido-basiques

Des pH extrêmes vont perturber l'homéostasie de la cellule. Des modifications de pH affectent, entre autres, la conformation des protéines, les réactions enzymatiques, la communication intercellulaire, le système immunitaire, etc.

Toxicité cellulaire directe (cytostatique)

Lorsque la réplication de l'ADN est inhibée par un agent chimiothérapeutique, la cellule devient incapable de maintenir ses fonctions essentielles et se nécrose (par opposition à l'apoptose). La cellule relâche ainsi toute une série de substances dans le liquide interstitiel qui se lient aux cellules adjacentes et causent leur mort.

Références

[1] http://www.extravasation.org.uk/home.htmL (consulté le 29/09/08)
[2] Marcia L. Treatment of Intravenous Extravasations. Pediatr Pharm 4(1), 1998.
[3] Schummer W, Schummer C, Bayer O, et al: Extravasation injury in the perioperative setting. Anesth Analg 2005; 100(3):722-727.
[4] Mader et Al. Extravasation of cytotoxic agents - Compendium for prevention and management. Wien : Springer Wien New York 2003.
[5] Weinstein SM. (2001), Principles and Practice of Intravenous Therapy. (7th Edition) Philadelphia: Lippincott.
[6] Fromm L et Al. Oxacillin-induced tissue necrosis. Ann Pharmacother. 1999 Oct;33(10):1060-2.
[7] Gil ME et Al. Treatment of extravasation from parenteral nutrition solution. Ann Pharmacother. 1998 Jan;32(1):51-5.
[8] Chen JL. Extravasation Injury Associated with Low-Dose Dopamine. Ann Phamacother 1998;32:545-8.
[9] Appleton RE. Adverse events associated with intravenous phenytoin in children: a prospective study. Seizure. 2003 Sep;12(6):369-72.
[10] Clifton-Koeppel. R. Wound Care After Peripheral Intravenous Extravasation: What Is the Evidence?. Newborn and Infant Nursing Reviews. Elsevier 2006. Volume 6 , Issue 4 , Pages 202 – 211
[11] Ramasethu J. Pharmacology Review: Prevention and Management of Extravasation Injuries in Neonates. NeoReviews, November 1, 2004; 5(11): e491 - e497
[12] Allwood M., Wright P. The cytotoxics handbook. 4th Ed., Oxford: Radcliffe Medical Press, 2002.
[13] http://www.nhsgrampian.org/grampianfoi/files/Cytotoxic_Guidelines_Dec2005_1.pdf (consulté le 14/10/2008).

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG

Tableau A : Prise en charge d'extravasation de médicaments non-cytostatiques

Médicament	pH	Osmolalité [mOsm/kg]*	Classe	Chaud/ froid	Remarque sur le produit extravasé
Accupaque	6.8-7.6	640-780	Non irritant	Froid	Réaction d'intolérance locale, rares cas de nécrose[1]
Aciclovir[2]	~11	150-200	Vésicant	Froid	Dégâts pH alcalin, Nécrose cutanée
Adrenaline 1mg/mL[3]	2.2-4	285-315	Irritant	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction) [1]
Aminophylline 24 mg/mL	8.6-9	114	Vésicant	Chaud	Dégâts pH alcalin
Amphotéricine	7.4-7.7	46	Vésicant	Froid	Irritation d'origine chimique
Ca chlorure 88 mg/mL	5.3	1748	Vésicant	Chaud	Nécrose tissulaire
Ca glubionate 137.5 mg/mL	5.8	1305	Vésicant	Chaud	Phlébogène et nécrose tissulaire
Diazépam 5 mg/mL	6.2-7	7775	Vésicant	Chaud	Excipients en cause : éthanol + propylène glycol[4]
Digoxine 0.25mg/mL	6.7-7.3	??	Vésicant	Froid	Excipients en cause : éthanol + propylène glycol [4]
Dobutamine 5mg/mL[3]	3	302	Irritant	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction) [1]
Dopamine 5 mg/mL[3]	2.5-5	311	Irritant	Chaud	Nécrose tissulaire (vasoconstriction) [1]
Foscarnet 24 mg/mL	7.2-7.6	290	Irritant	Froid	Phlébites/artérites[1] (chimique)
Gadotérique acide (Dotarem®, dérivé du Gadolinium)	6.5-8.0	1350	Non-irritant	Froid	Réaction d'intolérance locale (hyperosmolaire)
Gadobutrol (Gadovist®, dérivé du Gadolinium)	6.8-8.0	1603	Non-irritant	Froid	Réaction d'intolérance locale (hyperosmolaire)
Ganciclovir	~11	??	Vésicant	Froid	Nécrose cutanée
Sol. saline hypertonique	5-7	> 3400[3]	Vésicant	Froid	Nécrose tissulaire[3] (hyperosmolaire)
Glucose 20%	3.5-5.5	~1110	Vésicant	Froid	Nécrose tissulaire (hyperosmolaire)
Nutrition parentérale (Structokabiven®, Nutriflex®)	5-7	> 900[6]	Vésicant	Froid	Dégâts combinés entre osmolarité, pH et ions[6]
Phénobarbital 65mg/mL	8.5-10.5	??	Irritant	Froid	Nécrose tissulaire[1] (pH alcalin)
Phentolamine 10 mg/mL	4.5-6.5	??	Irritant	Froid	Effet recherché contre vasoconstricteurs[1]
Prométhazine 25mg/mL[7]	4-5.5	291	Vésicant	Froid	Irritation d'origine chimique[7]
Phénytoïne 15 mg/mL	11-13.5	224	Vésicant	Chaud	pH alcalin et excipients en cause:éthanol + propylène glycol[5]
Potassium Chlorure 7.45%	5-7	2000	Vésicant	Chaud	Phlébogène[3] (hyperosmolaire)
Sodium Bicarbonate 8.4%	7-8.5	1555	Vésicant	Chaud	Nécrose tissulaire si extravasation[3] (hyperosmolaire)
Vancomycine	2.5-4.5[8]	57	Irritant	Froid	Phlébogène

*Osmolalité des solutions mères

[1] Information sur les médicaments (http://www.swissmedicinfo.ch) [2] Robbins M. et Al.. Aciclovir pH - possible cause of extravasation tissue injury (letter). Ann Pharmacother 1993;27:238., [3] Schummer W, Schummer C, Bayer O, et al: Extravasation injury in the perioperative setting. Anesth Analg 2005; 100(3):722-727., [4] Marcia L. Treatment of Intravenous Extravasations. Pediatric Pharmacotherapy 1998 ;4(1) [5] Appleton RE. Adverse events associated with intravenous phenytoin in children: a prospective study. Seizure. 2003 Sep;12(6):369-72., [6] Gil ME et Al. Treatment of extravasation from parenteral nutrition solution. Ann Pharmacother. 1998 Jan;32(1):51-5. , [7] Susan Paparella et Al. The Dangers of Intravenous Promethazine Administration. J Emerg Nurs 2007;33:53-6., [8] Hadaway L et Al. Vancomycin: new perspectives on an old drug. J Infus Nurs. 2003 Sep-Oct;26(5):278-84.

La pharmacie des HUG décline toute responsabilité en cas d'utilisation des informations disponibles sur son site internet hors des HUG